DER EINFLUSS DES DUODENOGASTRISCHEN REFLUXES AUF DIE ENTSTEHUNG ENTZÜNDLICHER VERÄNDERUNGEN UND ULCERA IM MAGEN

Eine tierexperimentelle Untersuchung

Ralph Schulze

1983

Aus dem Zentrum der Chirurgie
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
in Frankfurt am Main
Abteilung für Allgemein- und Abdominalchirurgie
(Abteilungsleiter: Professor Dr. med. Enke)

DER EINFLUSS DES DUODENOGASTRISCHEN REFLUXES AUF DIE ENTSTEHUNG ENTZÜNDLICHER VERÄNDERUNGEN UND ULCERA IM MAGEN

Eine tierexperimentelle Untersuchung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Ralph Schulze
aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main 1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. med. H.J.Müller
Referent: Professor Dr. med. I.Klempa
1. Koreferent: Professor Dr. med. H.Hauk
2. Koreferent: Professor Dr. med. U.Leuschner
Tag der mündlichen Prüfung: 22.3.1983

Druck: Dipa - Druck, 6000 Frankfurt, Tel. 55 61 88

Herrn Dr. med. U. Steinau danke ich für die freundliche Anleitung und Unterstützung bei der Durchführung der Operationen.

Herrn Dr. med. M. Schneider möchte ich für die anregenden Diskussionen danken.

Meinen Dank möchte ich auch Frau R. Schröder aus dem Zentrum der Chirurgie für die technische Unterstützung beim Herstellen der Schnitte für die mikroskopische Auswertung aussprechen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523704_0015

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
1.1	Vorbemerkungen	
1.2	Bisherige Untersuchungen	
1.3	Problemstellung dieser Studie	
2.	METHODEN	7
2.1	Operation	
2.2	Zahlen	
2.3	Oberlebenszeit nach Operation	
2.31	Unterbringung und Ernährung	
2.4	Auswertungsmethoden	
2.41	Makroskopische Aspekte	
2.42	Mikroskopische Aspekte	
2.421	Einbettung und Färbung	
2.422	Begutachtung der Schnitte	
2.43	Zusammenfassung der Ergebnisse	
3.	ERGEBNISSE	14
3.1	Oberlebenszeiten	
3.2	Makroskopische Befunde	
3.21	Befunde der Ratten mit fünfmonatiger Beobachtungszeit	
3.211	Ösophagus	
3.212	Fundus	
3.213	Antrum	
3.214	Duodenum-Blindsack	
3.215	Jejunum	
3.2151	Proximaler abführender Schenkel	
3.2152	Distaler abführender Schenkel	
3.22	Makroskopische Befunde der Ratten mit längerer Beobachtungszeit	

3.221 Ösophagus

3.222 und 3.223 Fundus und Antrum

3.224 Blindsack-Duodenum

3.225 Jejunum

3.23 Makroskopische Befunde der Kontrollgruppe

3.3 Mikroskopische Ergebnisse

3.31 Mikroskopische Ergebnisse der Kontrollgruppe

3.32 Mikroskopische Befunde der Ratten mit fünfmonatiger Beobachtungszeit

3.321 Ösophagus

3.322 Fundus

3.323 Antrum

3.324 Duodenum-Blindsack

3.325 Jejunum

3.3251 Proximaler abführender Schenkel

3.3252 Distaler abführender Schenkel

3.33 Mikroskopische Befunde der Tiere, die längere Zeit dem Reflux ausgesetzt waren

3.331 Ösophagus

3.332 Fundus

3.333 Antrum

3.334 Duodenum-Blindsack

3.335 Jejunum

3.3351 Proximaler abführender Schenkel

3.3352 Distaler abführender Schenkel

3.34 Nebenbefund

3.4 Numerische Auswertung

3.41 Befunde aus Ösophagus, Fundus und Antrum

3.42 Befunde aus dem Duodenum

3.43 Befunde aus dem Jejunum

4. DISKUSSION 26

5. ZUSAMMENFASSUNG 30

6. LITERATURVERZEICHNIS 31

1. EINLEITUNG

1.1 Vorbemerkungen

In weiten Kreisen der Medizin hat der duodenogastrische Reflux in den letzten zwei Jahrzehnten an Bedeutung gewonnen. Nachdem er bereits im letzten Jahrhundert als nicht normal erkannt wurde, hat seine Bedeutung vor allem seit der raschen Fortentwicklung der Chirurgie zugenommen. In einer Zeit, in der die Allgemeinheit zunehmend auf Nebenwirkungen ärztlichen Tuns achtet und auch die sich weiter entwickelnde Technik es den Ärzten ermöglicht, viele Komplikationen auszuschalten, ist es immer wichtiger geworden, die Bedeutung des duodenogastrischen Refluxes zu erkennen. Dieser Reflux entsteht bei einem großen Teil der Patienten, die am Magen operiert wurden. Als wichtigste Beispiele seien hier die Resektionen nach B-I und B-II sowie die Pyloroplastik genannt.
In der letzten Zeit geht man zunehmend von einer pathogenen Wirkung des Refluxes aus, was dazu geführt hat, daß sich Internisten und Röntgenologen verstärkt um seine Diagnose bemühten und die Chirurgen nach operativen Auswegen sowohl primär als sekundär suchten.

1.2 Bisherige Untersuchungen

Bereits 1833 hat BEAUMONT (1) festgestellt, daß sich Duodenalinhalt nur in Ausnahmefällen im Magen befindet. Er sah daher in einem duodenogastrischen Reflux eine pathologische Bedeutung. 1917 empfahl SCHIMILINSKY (67) dagegen "die Einleitung der gesamten Duodenalsäfte in den Magen" als Verstärkung der ROUXschen = inneren Apotheke (14). 1931 äußerte SPIRA (32) die Hypothese, der gastroduodenale Reflux könne analog zum gastroösophagalen Reflux entzündliche Veränderungen hervorrufen. Aber erst Ende der fünfziger Jahre wurde diese These weiter gefestigt.

Oi (32) und seine Kollegen folgerten aus der häufigen pylorusnahen Lokalisation der Ulcera, daß der duodenogastrische Reflux eine ulcerogene Bedeutung haben könnte. In den sechziger und siebziger Jahren stellten dann viele Untersucher einen erhöhten gastroduodenalen Reflux bei Patienten mit Magengeschwüren fest. Autoren wie von GAISENBERG (24), FIDDIAN-GREEN (21), CAPPER (10), WORMSLEY (29) und SCHREIBER (61) berichten von dieser Vermehrung des Refluxes, ohne jedoch gleich auf seine mucosaschädigende Wirkung zu schliessen. Andere Autoren (5, 35, 50, 51, 54, 55, 59) dagegen gehen davon aus, daß der duodenogastrische Reflux für die Entstehung von Magenulcera verantwortlich ist. KEITHLEY (35) und RUSSEL (59) stützen ihre Annahme auf statistische Untersuchungen, in denen sie eine signifikante Erhöhung des Refluxes bei Patienten mit einem Ulcus ventriculi feststellten. CAPPER (10) und RUSSEL (59) fanden bei Patienten mit Magenulcera einen höheren Reflux als bei Patienten mit Duodenalgeschwüren, was wiederum von WORMSLEY (29) und FIDDIAN-GREEN (22) nicht bestätigt wird. Sie fanden auch bei Duodenalulcera eine starke Erhöhung des duodenogastralen Refluxes. Untersuchungen vor und nach Abheilung eines Ulcus erbrachten auch unterschiedliche Ergebnisse. So fand BLACK (5) vor und nach der Heilung gleich erhöhte Refluxraten, während RHODES (54) bei Patienten mit geheiltem Ulcus ventriculi keinen Reflux mehr nachweisen konnte. Viele dieser Untersuchungen weisen auf einen Zusammenhang zwischen duodenogastrischem Reflux und Ulcus ventriculi hin, aber einige Autoren sehen darin noch keine Bedeutung für die Pathogenese des Magengeschwürs (15, 23, 32, 33).
FERRIER (20) stellt die Frage, ob Gastritis durch den duodenogastrischen Reflux verursacht werde, oder ob es umgekehrt sei.
BURGE (7, 8) glaubt, Ulcera entstünden durch Retention und die sich hierbei entwickelnde Gastritis bewirke erst den Reflux (7).
Andere Autoren sehen wiederum Verbindungen zwischen Regulationsstörungen des hypothalamo-hypophysären Systems und Durchblutungsstörungen der Magenmucosa im Streß, die dann Ulcera verursachen (4).
LAWSON (41, 42) und DuPLESSIS (51) erklären die "Refluxulcera" aus ihrer Lage an der kleinen Kurvatur, der sogenannten Magenstraße.

Es wurden natürlich auch viele tierexperimentelle Studien zu diesem Thema gemacht. Meistens wurde mit Hunden, Schweinen und Ratten gearbeitet. BRAUN (6) stellte fest, das Streßulcus des Schweins sei durch Gallereflux bedingt. LAWSON (40) sagt, Galle in jeder Form schädige die Magenmucosa des Hundes und ROBBINS (58) fand, daß Duodenalinhalt im Mangen des Hundes zur Gastritis führt. DELANEY (16) zeigte in seinen Untersuchungen, daß Magenpatches vom Hund im Duodenum häufiger Gastritiden entwickeln als im Gallen- oder Pankreasgang. HAMZA (26) verhinderte Streßulcera beim Hund, indem er den duodenogastritischen Reflux durch Ligatur des Gallengangs oder des Pylorus verhinderte. Auf ähnliche Weise kam auch BRAUN (6) zu seinem Ergebnis am Schwein.

In der weiteren Ursachenforschung fanden dann van GEERTRUYDEN (25) und WETHER (69) eine erhöhte Ionenpermeabilität im Hundemagen bei Anwesenheit von Galle. Nach DENBESTEN (17) schädigt die Galle die Hundemucosa bei Bestehen erhöhter Säurekonzentrationen.
BEDI (2), NAHRWOLD (48) und ROBBINS (58) fanden, daß Gallensäuren am Hundemagen die Magensäureproduktion stimulieren. WICKBOM (71) aber stellte fest, diese Säurestimulation werde nur durch Galle und Pankreassekrete gemeinsam verursacht. IVEY (30) fand bei Berieselung mit Galle auch im Humanversuch Änderungen der Ionenpermeabilität. Da viele Autoren Verschiebungen der Ionen im Hundemagen durch Gallensäuren feststellten und daraus eine Schädigung der Magenschleimhaut ableiteten, fragt BEDI (2), ob die Gallensäuren selbst das schädigende Agens sind, oder ob die Permeabilitätsänderungen anderen Substanzen die Zerstörung der Mucosa ermöglichen.

Es gibt jedoch auch andere Untersuchungen, die dem Duodenalinhalt keine pathogene Wirkung am Hundemagen zusprechen (3, 70). BYRES und JORDAN (9) haben einen Magenpatch in die Hundegallenblase implantiert und fanden auch nach längerer Zeit keinerlei Veränderungen des Patches.

Ähnliche Ergebnisse werden bei experimentellen Untersuchungen mit Ratten gewonnen. So stellte SCHUMPELICK (62, 64) fest, daß bei ungehindertem Gallefluß Streßulcera des Magens wesentlich häufiger auftraten und daß die Magenschleimhaut der Ratte durch Galle in Anwesenheit von Säure geschädigt werde (63). KIRK (39) implantierte den oberen und unteren Gallengang in den Magen und fand daraufhin Epithelläsionen der Schleimhaut. DAHM (13) fand bei Ratten mit einem Duodenalpatch im Magen wesentlich häufiger Ulcera, wenn der Patch Galle und Pankreassekrete in den Magen einleitete. Bei 29 von 32 Tieren mit Reflux entstanden Ulcera, während von den 12 Ratten ohne Reflux nur eine ein Ulcus entwickelte. Die Tiere mit chronischem Reflux wiesen häufiger adenomartige Drüsenproliferationen auf (13). DAHM (12) zeigte auch, daß bei Ratten, denen ein ausgeschaltetes Duodenalsegment am Magen anastomosiert wurde, häufig Ulcera auftraten, wenn das Duodenalsegment die Papilla vateri enthielt. Wenn man den Reflux über den intakten Pylorus herbeiführte, entwickelten die Ratten weniger häufig Geschwüre. Mündete der Gallengang nicht in dem am Magen anastomosierten Segment, dann traten die Ulcera nur noch zufällig auf. MEEROFF (47) dagegen untersuchte Ratten im Kältestreß und fand Magengeschwüre auch dann, wenn weder Galle noch der gesamte Duodenalinhalt in den Magen gelangen konnten.

In einer Untersuchung von DAHM (11) traten Anastomosengeschwüre im Magen immer dann auf, wenn der duodenogastrische Reflux durch Umlagern eines Duodenalsegmentes herbeigeführt wurde. Ulcera bildeten sich aber nur in 20 % der Fälle, wenn der Reflux durch den intakten Pylorus erzwungen wurde.

SANDER (60) wiederum fand neunzig Tage nach einer refluxerzeugenden Operation bei Ratten keinerlei Veränderungen der Magenmucosa. EASTWOOD (19) konnte bei Mäusen nachweisen, daß Ulcera durch Galle nur bei einem pH-Wert von 1 und darunter hervorgerufen wurden.

Aber nicht nur bei Ulcuspatienten und experimentell befaßte man sich mit dem duodenogastrischen Reflux, sondern auch bei magenoperierten Patienten. Denn gerade hier ist es wichtig zu wissen, ob der Reflux Ulcera verursacht, da einige Operationsmethoden - die auch in der Ulcuschirurgie angewendet werden - einen Reflux nicht ausschließen.

KEITHLEY (35) fand Gastritiden nach Ulcuschirurgie nur, wenn ein duodenogastrischer Reflux vorhanden war. Auch andere Autoren fanden postoperative Veränderungen bei Reflux (15, 18, 29, 34, 43, 45).

WERNER (68) fand sogar eine positive Korrelation der Stärke des Refluxes mit der Stärke der Veränderungen am Magen.

Durch die vielen Studien, die eine pathogene Bedeutung des Refluxes vermuten ließen, angespornt, beschäftigten sich andere mit der Diagnose des Refluxes (31, 46, 57, 68). Wieder andere Autoren suchten nach Auswegen in der Ulcuschirurgie. SCHUMPELICK (65) verhinderte den Reflux durch Jejunumininterponate in einer experimentellen Studie an Schweinen.

Viele Untersucher arbeiteten mit Ulcuspatienten. Sie versuchten, den Reflux durch neue Methoden bzw. durch Umwandlungsoperationen zu vermeiden (15, 18, 28, 29, 30, 33, 36, 37, 38, 43, 45, 52, 66). Aus dieser großen Zahl der Untersuchungen zur Vermeidung eines Refluxes zeigt sich, daß man heute im allgemeinen davon ausgeht, daß der duodenogastrische Reflux, speziell der von Galle, für die Entwicklung von Magenulcera verantwortlich ist, obwohl auch Untersuchungen gemacht wurden, die dies nicht bestätigen (47, 60).

RITCHIE (56) und JANOWITZ (32) kommen in umfassenden Literaturbetrachtungen zu dem Ergebnis, daß der duodenogastrische Reflux Veränderungen am Magen hervorruft. REHS (53) folgert aus dem Stand von 1978 folgende Reihe in der Pathogenese des Ulcus ventriculi: Dysfunktion des Pylorus - vermehrter Reflux - Einwirkung von Gallensäuren auf den Magen - vermehrte H^+-Rückdiffusion - Gastritis - verschiedene noch unbekannte Faktoren - Ulcus.

Alles in allem kann man sagen, heute gilt der duodenogastrische Reflux bei den meisten Ärzten - trotz vieler Unsicherheiten - als ein wichtiges, wenn nicht das entscheidende Glied in der Pathogenese des Magengeschwürs.

1.3 Problemstellung

Bisherige Untersuchungen zum duodenogastrischen Reflux rechtfertigen die Feststellung, daß Magengeschwüre gehäuft mit einem duodenogastrischen Reflux einhergehen. Die Beobachtungen am Ulcuspatienten erscheinen zunächst wenig geeignet, eine pathogene Bedeutung des Refluxes abzuleiten, da andere Faktoren - vor allem psychische Einflüsse - die Ergebnisse beeinflussen können. Einer dieser Faktoren ist der Streß. Heute darf man davon ausgehen, daß er zu Gastritiden und Ulcerationen der Magenschleimhaut führt. MEEROFF(47) konnte auch bei verhindertem Reflux Streßulcera herbeiführen. Auch die Operation selbst scheint die Ulcusrate zu beeinflussen. DAHM (12) fand Unterschiede in der Ulcusfrequenz bei verschiedenen Operationsmethoden. SANDER (60) hingegen fand nach 90 Tagen garkeine Veränderungen der Magenschleimhaut nach einer refluxerzeugenden Operation.

Alle diese verschiedenen Ergebnisse zeigen, daß bis heute der tatsächliche Einfluß des Duodenalinhaltes auf den Magen nicht bekannt ist.
Dieser Einfluß des duodenogastrischen Refluxes sollte in dieser Arbeit auf tierexperimenteller Basis weiter abgeklärt werden. Hierzu wurden folgende Punkte besonders berücksichtigt:

1. Der Reflux soll möglichst ähnlich wie beim Ulcuspatienten auftreten.

2. Andere eine Gastritis oder ein Ulcus fördernde Faktoren sollen möglichst ausgeschaltet werden.

3. Die Zeitdauer des Refluxes soll länger als 90 Tage sein.

Als Versuchstiere wurden Wistarratten gewählt, die auch von den meisten anderen Untersuchern, die mit Ratten arbeiteten, genommen wurden. Als refluxmachende Maßnahme wurde eine Operation, die den Pylorus intakt läßt und möglichst geringe Verletzungen in dem zu beobachtenden Gebiet verursacht, angewandt. Weiterhin wurden durch entsprechende Haltung der Versuchstiere Streßfaktoren nach Möglichkeit ausgeschaltet, d.h. vor allem genügend große Käfige und keine dauernde Unruhe. Die Beobachtungszeit nach der Operation erstreckte sich auf fünf Monate. Einige andere Ratten wurden darüber hinaus bis zur natürlichen Altersgrenze hin überwacht. Durch zwei verschiedene Lokalisationen der Anastomose konnten Unterschiede zwischen langer und kurzer Refluxstrecke überprüft werden.

Die hier vorliegende Studie erstreckt sich nicht nur auf ulceröse Veränderungen, sondern auch auf entzündliche. Unter diesen Gesichtspunkten wurde der duodenogastrische Reflux bis heute nicht untersucht. DAHM (12) hat mit einer ähnlichen Operationsmethode wie in dieser Studie die Häufigkeit von Anastomosengeschwüren untersucht.

2. METHODEN

2.1 Operation

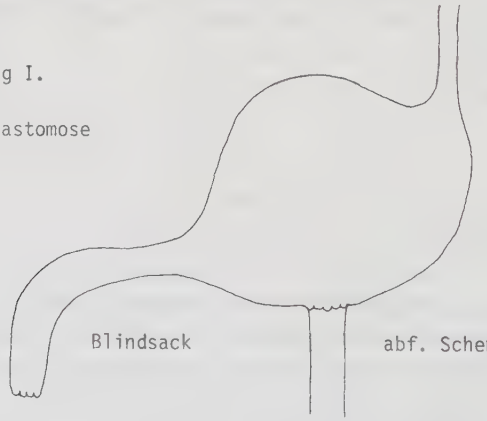
Da durch Fütterung von Gallensäuren nicht der Einfluß des gesamten Duodenalinhaltes auf den Magen untersucht werden kann, blieb nur die Möglichkeit einer operativen Umleitung des Duodenalinhaltes durch den Magen. Hierzu wurde das Duodenum distal der Papilla vateri zum Blindsack verschlossen und der verbleibende Schenkel entweder am Fundus oder am Antrum anastomosiert. Diese Operationsmethode bietet den Vorteil, daß der Reflux sichergestellt ist, aber ähnlich wie beim Ulcuspatienten auch von dem Öffnungszustand des Pylorus abhängig ist. Außerdem liegt keine Naht mitten im zu untersuchenden Bereich und die zu erwartenden Anastomosengeschwüre entstehen hinter der Anastomose im abführenden Schenkel (12).

Die Operation wurde wie folgt durchgeführt:
24 Stunden vor der Operation wurden die Wistarratten nicht mehr gefüttert. Eine Koprophagie wurde durch entsprechende Käfige verhindert. Die Narkose erfolgte mit Nembutal intraperitoneal. Die ersten drei postoperativen Tage erhielten die Tiere nur Flüssigkost. Danach erhielten sie die unter 2.3.1 beschriebene Ernährung. Das Abdomen der Tiere wurde median eröffnet. Danach wurde das Duodenum aufgesucht und distal der Papilla vateri abgetrennt. Der proximale Schenkel wurde mit einer Tabaksbeutelnaht blind verschlossen.
Der distale Schenkel wurde dann am Magen entweder am Antrum oder am Fundus mit fortlaufender Naht anastomosiert. Danach erfolgte der Verschluß des Peritoneums und des Abdomens mit fortlaufender Naht. Die Anastomosierung und der Blindsackverschluß wurden bei vierfacher Vergrößerung unter einem Operationsmikroskop durchgeführt. Das verwendete Nahtmaterial hatte die Größe 5 - 0.

Abb. 1

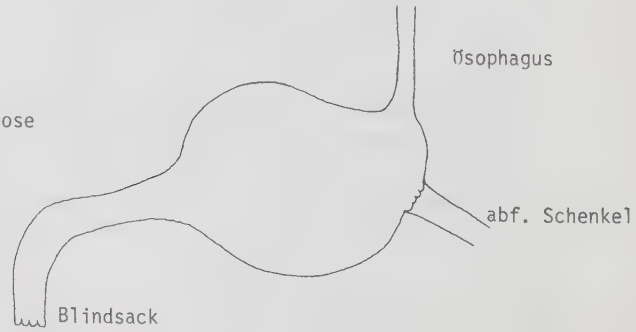
Zeichnung I.

Antrumanastomose



Zeichnung II.

Fundusanastomose



2.2 Zahlen

Es wurden sieben männliche Wistarraten mit einer Fundusanastomose versehen und sieben mit einer Antrumanastomose. Diesen wurde ein Vergleichskollektiv von zehn nicht operierten männlichen Wistarratten gegenübergestellt.

2.3 Überlebenszeit nach Operation

Zehn der vierzehn Tiere wurden nach fünf Monaten eingeschläfert und präpariert. Vier Tiere wurden erst nach 13, 14 oder 15 Monaten eingeschläfert und untersucht. Diese vier Ratten sollten nur grobe Hinweise auf Unterschiede bei noch längerer Beobachtungszeit zeigen. Bei diesen vier Tieren handelte es sich in drei Fällen um antrumanastomosierte und in einem Fall um eine fundusanastomosierte Ratte. Die zehn Tiere der Vergleichsgruppe hatten gleiches Alter und Gewicht wie die operierten Ratten und haben unter den gleichen Bedingungen fünf Monate in der Tierversuchsanstalt der Universität Frankfurt gelebt.

2.3.1 Unterbringung und Ernährung

Wie bereits erwähnt, wurden die Ratten zu dritt oder zu viert in ausreichend großen Käfigen gehalten. Die Räume waren gleichmäßig temperiert und ruhig gelegen. Die Ernährung erfolgte drei Tage postoperativ flüssig und dann erhielten die Wistarratten die in der Tierversuchsanstalt der Universität Frankfurt übliche Trockenkost, bestehend aus Altrumin ad libitum 1324 und Wasser ad libitum. Die Bauart der Käfige verhinderte durch ausreichend weitmaschige Roste eine Koprophagie.

2.4 Auswertungsmethoden

2.41 Makroskopische Aspekte

Makroskopisch betrachtet werden sollte der obere Magen-Darm-Trakt. Hierbei sollte vor allem auf entzündliche Veränderungen und Ulcerationen geachtet werden. Zunächst wurde der Gastrointestinaltrakt vom unteren Ösophagus bis zum Jejunum fünf Zentimeter distal des Duodenums freipräpariert und eröffnet. Die Präparate wurden nach fünf Regionen aufgeteilt und beurteilt. Hierbei wurden folgende Grenzen gezogen: Ösophagus, Fundus, Antrum, Duodenum bzw. Blindsack, Jejunum bzw. abführender Schenkel. Die Untersuchung des abführenden Schenkels erfolgte in zwei Gruppen: Anastomosennah und etwa 5 cm distal der Naht. Besondere Beachtung sollten bei der makroskopischen Beurteilung Inflammation, Ulceration und Vernarbungen finden.

2.42 Mikroskopische Auswertung

Für die mikroskopische Untersuchung wurde der obere Magen-Darm-Trakt analog zur makroskopischen eingeteilt. Aus den oben festgelegten Bereichen wurden jeweils mehrere Proben entnommen, die dann eingebettet und gefärbt wurden.

2.421 Einbettung und Färbung

Die zu untersuchenden Gewebeproben wurden nach BAUMANN fixiert und dann in Paraffin eingebettet. Es wurden drei bis vier Mikrometer dicke Schnitte angefertigt. Danach erfolgte die typische Hämatoxilin-Eosin-Färbung.

2.422 Begutachtung der Schnitte

Zunächst wurden die gesunden, nicht operierten Tiere beurteilt, um zufällige Veränderungen zu erkennen und um die physiologischerweise vorhandenen Infiltrationen in den Übergangsbereichen beurteilen zu können.

Die Pathologie wurde in Anlehnung an das von OEHLERT (43) verfaßte Buch der klinischen Pathologie des Magen-Darm-Traktes erarbeitet. Danach wurden vergleichend die Schnitte der operierten Tiere angesehen. Die pathologischen Veränderungen erhielten eine Einteilung nach folgendem Schema:

Zunächst erfolgte eine Einteilung der Veränderungen der Magenschleimhaut, die die möglichen entzündlichen Veränderungen enthielt. Die Gruppeneinteilung hier soll nicht eine Reihe fortschreitender Veränderungen sein. Die Erosion - als Vorstufe eines Ulcus - und das Ulcus wurden an das Ende der Einteilung gestellt.

Veränderungen des Magens:

Gruppe O - Physiologische Entzündung

Gruppe I - Akute Gastritis (granulozytäre Infiltrationen mit und ohne Leistenspitzenerosionen bei erhaltener Relation des Oberflächenstromas zum Drüsenlager)

Gruppe II - chronische Oberflächengastritis (verstärkte lympho- plasmazelluläre Infiltration mit Verbreiterung des oberflächlichen Stromas)

Gruppe IIIa- chronische Gastritis mit beginnender Atrophie (lympho- plasmazelluläre Infiltrate auch zwischen den Drüsenschläuchen, Abnahme der Dicke des Drüsenlagers)

Gruppe IIIb- chronische Gastritis mit Atrophie

Gruppe IIIc- chronische Gastritis mit intestinaler Metaplasie

Gruppe IVa - inkomplette Erosion (Defekt des Oberflächenepithels, der bis in das Niveau des Drüsenlagers reichen kann)

Gruppe IVb - komplette Erosion (Defekt reicht bis an die Muscularis mucosae heran, ohne sie zu durchbrechen)

Gruppe Va - Ulcus (ein die Lamina muscularis mucosae durchbrechender Defekt)

Gruppe Vb - durchgebrochenes Ulcus (gedeckt oder offen perforiertes Ulcus)

Diese Einteilung wurde zu vier Gruppen zusammengefaßt. Die erste Gruppe enthält alle Normalbefunde und die akuten Veränderungen, da diese nicht durch den chronischen Einfluß des Refluxes bedingt sind, sondern eher durch Streß verursacht werden.
Die zweite Gruppe enthält dann alle Formen der chronischen Entzündung ohne Erosionen und die dritte Gruppe die mit Erosionen.
Die vierte Gruppe enthält alle Ulcera.
Diese Einteilung kann auf alle Abschnitte, die in dieser Studie untersucht wurden, angewendet werden.

Es ergibt sich also folgende Einteilung der pathologischen Veränderungen, die im folgenden verwendet wird:

0 - Normalbefunde und akut entzündliche Veränderungen
I - chronisch entzündliche Veränderung ohne Erosion
II - chronisch entzündliche Veränderung mit Erosion
III - Ulcus

2.43 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte numerisch beschreibend. Hierzu wurden sie in drei Befundgruppen eingeteilt:

1. Ösophagus, Fundus und Antrum
2. Duodenum
3. Jejunum

Diese drei Bereiche waren verschiedenen Reizen ausgesetzt. In der ersten Befundgruppe sind die Regionen enthalten, die normalerweise nicht mit dem Duodenalinhalt in Berührung kommen. Das Duodenum war als Blindsack einem unnatürlichen Dehnungsreiz ausgesetzt, und das Jejunum mit Magensäure in Kontakt, gegen die seine Schleimhaut nicht geschützt ist. Daraus ergibt sich, daß nur die Veränderungen in der ersten Gruppe auf den Reflux zurückzuführen sind. In den beiden anderen Gruppen sind die Veränderungen durch die Operationsmethode bedingt.
Anschließend wurden die Ergebnisse diskutiert.

3. ERGEBNISSE

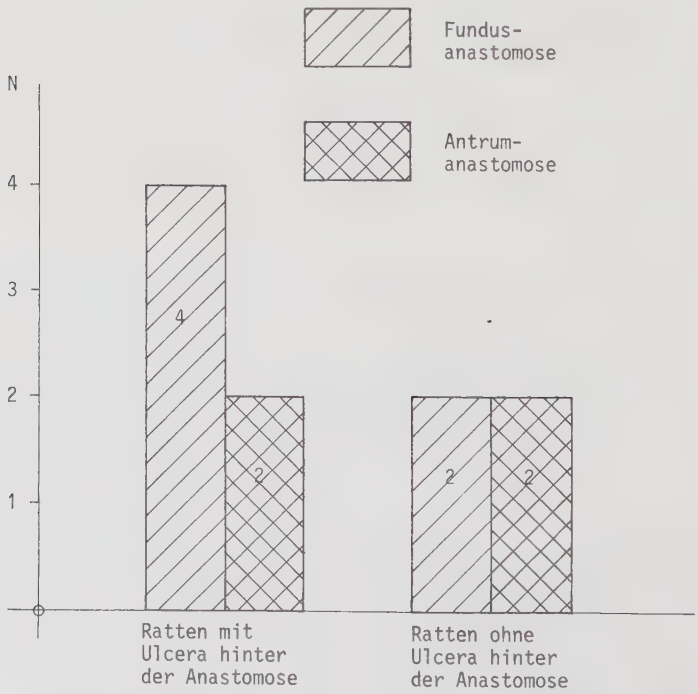
3.1 Überlebenszeiten siehe 2.3

3.2 Makroskopische Befunde

3.21 Befunde der Ratten mit fünfmonatiger Beobachtungszeit

Bei den Ratten mit einer Fundusanastomose fiel in vier von sechs Fällen ein Ulcus unmittelbar hinter der Anastomose auf. Dies trifft auch für zwei der vier am Antrum anastomosierten Tieren zu. Eine der beiden antrumanastomosierten Ratten mit einem Ulcus hatte außerdem ein stark vergrößertes Duodenum, das auch entzündliche Veränderungen aufwies. Im folgenden werden die makroskopischen Befunde nach der jeweiligen Region beschrieben.

Abb. 2: Häufigkeit der Anastomosenulcera



3.211 Ösophagus

Der Ösophagus war bei allen Tieren reizlos. Es fielen makroskopisch keine Veränderungen auf.

3.212 Fundus

Der Fundus war bei allen Ratten unauffällig. Auch bei den Tieren mit einer Fundusanastomose und einem Geschwür hinter der Anastomose war der Fundus reizlos.

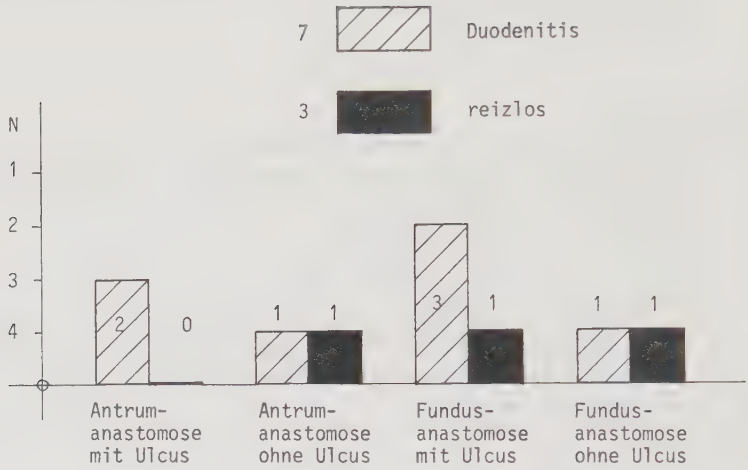
3.213 Antrum

Das Antrum war bei keiner der Ratten auffällig. Für die beiden Tiere mit Anastomosenulcera gilt das gleiche wir für die fundusanastomosierten Ratten.

3.214 Duodenum - Blindsack

Für die antrumanastomosierten Ratten zeigte sich, daß alle bis auf eine ohne Anastomosengeschwür eine duodenitische Reizung aufwiesen. Bei den Ratten mit einer Fundusanastomose hatte je eine mit und eine ohne Geschwür ein reizloses Duodenum. Die anderen hatten eine Duodenitis. Bei allen Ratten war der Blindsack leicht vergrößert und in einem Fall wies eine Ratte mit einer Antrumanastomose und Geschwür im abführenden Schenkel ein sehr stark dilatiertes Duodenum auf.

Abb. 3: Duodenitis



3.215 Jejunum

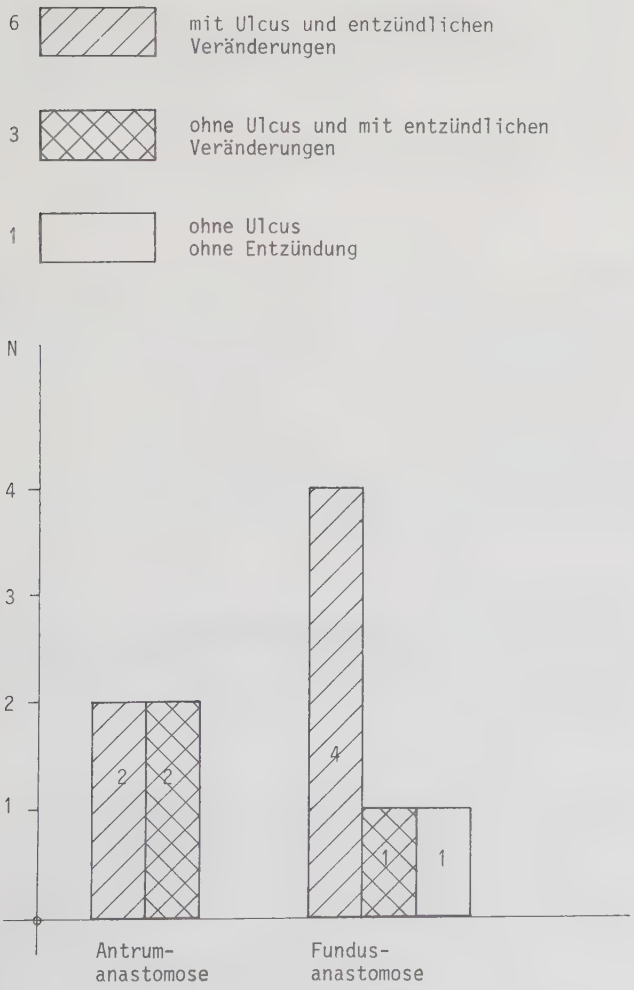
Die Auswertung des Jejunums wurde in zwei Abschnitte unterteilt. Zunächst wurde die Anastomose und die folgenden drei bis vier Zentimeter Darm betrachtet. Dies soll als proximales Jejunum oder proximaler abführender Schenkel bezeichnet werden.
Dann wurde eine weiter distal gelegene Stelle bewertet und als distales Jejunum bzw. distaler abführender Schenkel bezeichnet.

3.2151 Proximaler abführender Schenkel

Makroskopisch fiel bei zwei der vier antrumanastomosierten und bei vier der sechs fundusanastomosierten Ratten ein Geschwür hinter der Naht auf. Die Anastomose war bei allen Tieren reizlos, auch bei denen mit Jejunumulcera. Zu den Ulcera hin zeigte sich eine zunehmende Entzündung, die bei allen Versuchstieren bis auf einen Fall einer fundusanastomosierten Ratte im distalen Jejunum nicht mehr nachzuweisen war.

Auch die beiden antrumanastomosierten Ratten ohne Ulcus zeigten eine leichte Rötung im proximalen Jejunum. Eine Ratte mit der Magen-Darm-Verbindung im Fundusbereich ohne Geschwür wies deutliche entzündliche Veränderungen im proximalen Jejunum auf.

Abb. 4 Entzündliche Veränderungen im Jejunum
(s. auch Abb. 2)



3.2152 Distaler abführender Schenkel

In distalen Bereichen war nur in einem Fall einer Ratte mit Fundus anastomose und Ulcus im proximalen Schenkel eine entzündliche Veränderung makroskopisch erkennbar.

3.22 Makroskopische Befunde der Ratten mit längerer Beobachtungszeit

Lediglich 11 der zehn Ratten, die nach fünf Monaten präpariert wurden, wurden vier Ratten nach 13 bis 15 Monaten untersucht. Bei der Präparation fiel nur bei der Fundusanastomosierten Ratte ein Ulcus auf,das im proximalen abführenden Schenkel lag. Die drei antrumanastomosierten Tiere mit Überwachungszeiten von einmal 13 und zweimal 14 Monaten hatten keine Ulcera.

3.221 Oesophagus

Der Oesophagus war bei allen vier Tieren makroskopisch reglos und nicht verändert.

3.222 Fundus und Antrum
und
3.223 Fundus und Antrum waren unauffällig.

3.224 Blindsack - Duodenum

Die Ratte mit einer Fundusanastomose hatte ein unauffälliges Duodenum, während die zwei antrumanastomosierten Tiere eine leichte Aufweitung mit Duodenitis aufwiesen.

3.225 Jejunum

Das Jejunum war bei den drei Tieren mit einer Antrumanastomose völlig reizlos. Bei der fundusanastomosierten Ratte zeigte sich eine reizlose Anastomose und im proximalen Jejunum entzündliche Veränderungen mit einem Ulcus. Das distale Jejunum war bei allen vier Versuchstieren unauffällig.

3.23 Makroskopische Befunde der Kontrollgruppe

Bei keinem Tier der Kontrollgruppe konnte eine makroskopische Veränderung festgestellt werden.

3.3 Mikroskopische Ergebnisse

3.31 Mikroskopische Ergebnisse der Kontrollgruppe

Bei der Untersuchung der verschiedenen Schnitte der zehn Kontrolltiere fanden sich keine Auffälligkeiten. Es bestanden jeweils gesunde Epithelstrukturen mit leicht verstärkter entzündlicher, rundzelliger Infiltration an den Übergangsbereichen Ösophagus-Fundus, Fundus-Antrum und Pylorus, die von OEHLERT (49) als "physiologische Entzündung" beschrieben wird. Im folgenden soll diese "physiologische Entzündung" als unauffälliger Befund gelten.

3.32 Mikroskopische Befunde der zehn Ratten mit fünfmonatiger Beobachtungszeit

3.321 Ösophagus

Wie die makroskopischen Befunde zeigten auch die mikroskopischen keine Veränderungen. Die Übergänge zum Fundus stellten sich reizlos dar.

3.322 Fundus

Bei zwei antrumanastomosierten und bei einer fundusanastomosierten Ratte zeigte sich eine leichte Verschmälerung des Schleimhautreliefs, jedoch ohne vermehrte entzündliche Infiltration und bei erhaltener Sekretion. Die Übergänge Fundus-Antrum waren unauffällig, bis auf einen Fall einer fundusanastomosierten Ratte, die im Obergangsbereich Fundus-Antrum eine leicht vermehrte lymphozytäre Infiltration aufwies.
Es ließ sich keine Gastritis finden. Die Schleimhaut war bei allen Tieren von gleichmäßigem Oberflächenepithel überzogen. Es bestand kein Anhalt für Erosionen oder frische und alte Ulcerationen.

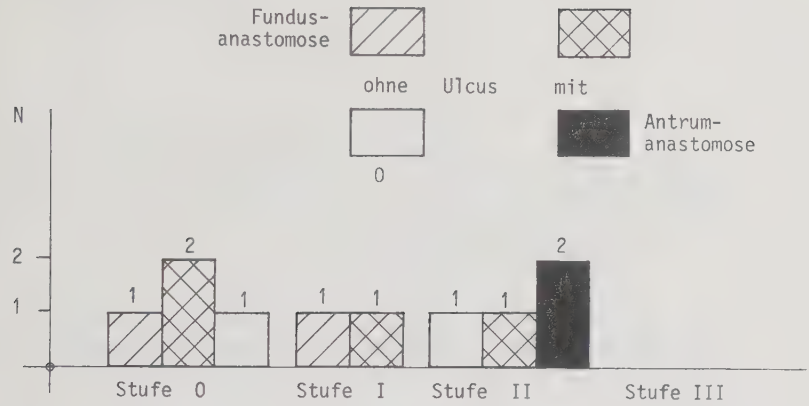
3.323 Antrum

Das Antrum war bei allen Ratten nicht entzündlich verändert. In einem Fall ließ sich eine geringe Epithelhyperplasie des Antrums erkennen. Aber auch in diesem Fall bestanden keine Hinweise auf eine Entzündung oder Ulceration bzw. Erosion.

3.324 Duodenum - Blindsack

Von den fundusanastomosierten Ratten ohne Geschwür im Dünndarm zeigte die eine unauffällige Epithelstrukturen und die andere eine einfache Duodenitis. Von denen mit Geschwür zeigten zwei einen normalen Befund und eine eine Duodenitis ohne Epitherosionen und eine eine Duodenitis mit Zottendestruktionen.
Von den zwei antrumanastomosierten Tieren ohne Ulcus im Jejunum war eine unauffällig und die andere wies eine schwere duodenitische Reizung mit Epitheldefekten auf. Bei den beiden mit Ulcus bestand eine Duodenitis mit Erosionen.

Abb. 5: Veränderungen am Blindsack

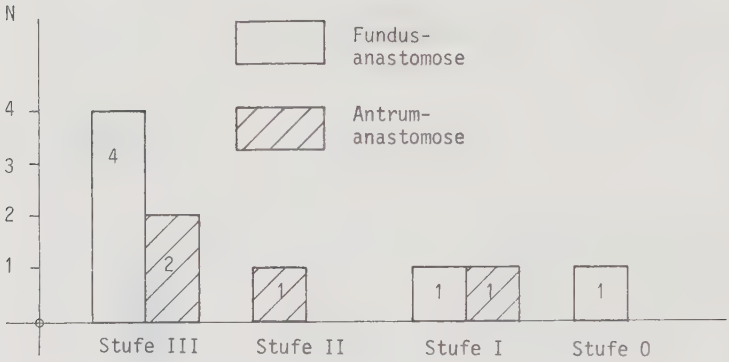


3.325 Jejunum

3.3251 Proximaler abführender Schenkel

Von den sechs fundusanastomosierten Ratten zeigten vier in dem Abschnitt ein bis vier Zentimeter hinter der Naht ein gedeckt perforiertes Ulcus. Die Anastomosen waren weitgehend reizlos. Im Anschluß an die Verbindungsnaht zwischen Magen und Jejunum bestand eine zum Ulcus hin zunehmend stärkere lympho-plasmozytäre Infiltration. Die anderen beiden Ratten zeigten nur eine leichte bzw. keine Infiltration. Von den vier Antrumanastomosierten wiesen zwei ein Ulcus kurz hinter der Anastomose auf. Eine hatte starke entzündliche Veränderungen mit Erosionen des Oberflächenepithels. Bei einer bestand nur eine leichte verstärkte rundzellige Infiltration.

Abb. 6: Veränderungen im Jejunum



3.3252 Distaler abführender Schenkel

Im distalen abführenden Schenkel zeigte nur eine fundus-anastomosierte Ratte eine etwas verstärkte lympho-plasmozytäre Infiltration. Dieses Tier hatte auch ein Jejunumulcus. Alle anderen waren in diesem Bereich unauffällig.

3.33 Mikroskopische Befunde der Tiere, die längere Zeit dem Reflux ausgesetzt waren.

3.331 Ösophagus

Der untere Ösophagus war bei keiner der vier Ratten verändert.

3.332 Fundus

Der Fundus war in allen Fällen unauffällig. Auch die Übergänge Ösophagus-Fundus und Fundus-Antrum waren unauffällig.

3.333 Antrum

Es bestanden keine Veränderungen im Antrum. Der Pylorusbereich war nicht verändert.

3.334 Duodenum-Blindsack

Die fundusanastomosierte Ratte zeigte ein reizloses Duodenum. Die drei antrumanastomosierten Tiere wiesen verstärkte lympho-plasmozytäre Infiltrate ohne Erosionen auf.

3.335 Jejunum

3.3351 Proximaler abführender Schenkel

Die fundusanastomosierte Ratte zeigte von einer reizlosen Anastomose ausgehend eine zunehmende lympho-plasmozytäre Infiltration zu einem Ulcus hin. Die antrumanastomosierten Ratten hatten Normalbefunde.

3.3352 Distaler abführender Schenkel

Im abführenden distalen Schenkel bestanden bei der Ratte mit Fundusanastomose keine Veränderungen. Zwei der antrumanastomosierten Tiere waren unauffällig, eines zeigte eine verstärkte lympho-plasmozytäre Infiltration des distalen Schenkels.

3.34 Nebenbefund

Bei je einer fundus- und einer antrumanastomosierten Ratte fanden sich in Anastomosennähe in der Muscularis gelegene Fremdkörpergranulome. Diese hatten sich um pflanzliche Zellen herum gebildet, die während der Operation dorthin gelangten. Es bestanden sonst keinerlei Entzündungszeichen.

3.4 Numerische Auswertung

Die Auswertung erfolgte nach den unter 2.43 genannten Kriterien.

3.41 Befunde aus Ösophagus, Fundus und Antrum

In diesem Bereich zeigten sich in keinem Fall Veränderungen. Damit gab es keine Unterschiede zwischen den beiden Anastomosenlokalisationen und auch keine Unterschiede zwischen fünfmonatiger und längerer Beobachtungszeit.

3.42 Befunde aus dem Duodenum

Nach fünf Monaten wiesen von N=10 operierten Tieren 60 % entzündliche Veränderungen auf. Dabei zeigten 50 % der fundusanastomosierten (N=6) und 75 % der antrumanastomosierten (N=4) Ratten auffällige Befunde. Die über einen längeren Zeitraum beobachteten Tiere (N=4) hatten in 75 % der Fälle Veränderungen der Duodenalschleimhaut. Dies waren die drei antrumanastomosierten Tiere. Die Ratte mit einer Fundusanastomose war unauffällig. Damit bestanden in 64,2 % aller N=14 Fälle Veränderungen am Blindsack. Die N=7 fundusanastomosierten Ratten hatten in 42,8 % Veränderungen im Duodenum und die N=7 Antrumanastomosierten in 85,7 %.

3.43 Befunde aus dem Jejunum

Nach fünf Monaten zeigten 90 % der N=10 Tiere Veränderungen der Jejunumschleimhaut. In 60 % bestand ein Ulcus. Die fundusanastomosierten Ratten (N=6) hatten in 83.3 % entzündliche Veränderungen und in 66,6 % ein Ulcus. Von den antrumanastomosierten Tieren (N=4) hatten alle entzündliche Veränderungen und 50 % ein Ulcus.

In der Gruppe der länger beobachteten Tiere (N=4) wiesen 50 % Veränderungen der Jejunalmucosa auf. Die fundusanastomosierte Ratte hatte ein Ulcus und eine der N=3 antrumanastomosierten Ratten zeigt entzündliche Veränderungen in diesem Bereich.

Damit hatten 78,5 % aller N=14 Tiere Veränderungen im Jejunum und 50 % hatten dort ein Ulcus. Von den fundusanastomosierten Ratten (N=7) hatten 85,7 % Veränderungen und 71,4 % ein Ulcus. Von den antrumanastomosierten Tieren hatten 71,4 % entzündliche Veränderungen und nur 28,5 % ein Ulcus.

4. DISKUSSION

In dieser Studie sollte der Einfluß des duodenogastrischen Refluxes auf den Magen untersucht werden. Dabei sollten die Umstände, unter denen der Reflux bestand, möglichst dem Zustand beim magenkranken Patienten entsprechen. Dies wurde soweit wie möglich durch die hier gewählte Operationsmethode sichergestellt.

Obwohl die Fragestellung nur den Magen betrifft, wurden alle Regionen, die einer Veränderung unterworfen waren, untersucht.

An der Schleimhaut des zum Blindsack verschlossenen Duodenums waren entzündliche Veränderungen zu erwarten, da der Blindsack einem Dehnungsreiz ausgesetzt war. Bei LUTZ (44), die eine umfassende Studie über den Blindsack der Ratte erstellte und bei DAHM (12) finden sich Hinweise auf diesen Dehnungsreiz. So traten auch hier in etwa 64 % pathologische Veränderungen der Duodenalschleimhaut auf. Es scheinen aber keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Anastomosenlokalisationen zu bestehen. Auch der über fünf Monate hinausgehende Zeitraum des Refluxes scheint keine Vermehrung der pathologischen Befunde herbeizuführen. Nur bei der Zusammenfassung beider Beobachtungszeiten ergibt sich bei antrumanastomosierten Tieren eine doppelt so große Veränderungsrate wie bei den Fundusanastomosierten. Hierfür liefert diese Untersuchung jedoch nur Hinweise. Um zu sicheren Aussagen zu kommen, müßte eine kontrollierte Studie durchgeführt werden.

Auch im Jejunum waren entzündliche Veränderungen zu erwarten. Das Jejunum war gegen den nach der refluxerzeugenden Operation einfließenden Magensaft nicht geschützt und es fanden sich in über 78 % Veränderungen der Mucosa. In Bezug auf die entzündlichen Veränderungen bestehen wohl keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen. Aber die numerische Zusammenfassung beider Beobachtungszeiten ergab den Hinweis auf eine verschiedene Ulcusrate bei den beiden Anastomosetypen.

Mit 28,5 % kommen Ulcera bei den antrumanastomosierten Ratten deutlich seltener vor als bei den Fundusanastomosierten mit 71,4 %. Auch dies müßte durch eine kontrollierte Studie überprüft werden, um eine zuverlässige Aussage machen zu können.

Die Veränderungen an Duodenum und Jejunum waren nicht durch den duodenogastralen Reflux, sondern durch die Operationsmethode bedingt, die zum einen für den Dehnungsreiz am Duodenum und zum anderen für das Einfließen von Magensaft in das Jejunum verantwortlich ist.

Der Magen wurde durch die Operation weitgehend intakt belassen. Die wesentliche Änderung hier war der erzwungene duodenogastrische Reflux. Damit können alle pathologischen Befunde der Magenschleimhaut auf diesen Reflux zurückgeführt werden.

Nach der Mehrzahl der bisherigen Untersuchungen (5, 3, 10, 11, 12, 13, 16, 26, 35, 40, 50, 51, 54, 58, 59, 62, 63, 64) ließen sich auch am Magen entzündliche Veränderungen und Ulcera erwarten. In dieser Untersuchung fanden sich dagegen keine Veränderungen der Magenschleimhaut. Das ist wohl vor allem darauf zurückzuführen, daß in den oben genannten Studien der Reflux nicht alleine untersucht wurde, sondern in Zusammenhang mit Umständen, die Ulcera hervorrufen.

Die Untersuchungen am Ulcuspatienten (5, 10, 50, 51, 54, 59) erscheinen wenig geeignet den Einfluß des duodenogastrischen Refluxes auf die Ulcusgenese zu prüfen, da am Patienten nur das gemeinsame Auftreten von Reflux und Ulcera festgestellt werden kann. Selbst eine signifikante Erhöhung des Refluxes bei bestehendem Ulcus kann nicht die Frage klären, ob der Reflux das Ulcus oder das Ulcus den Reflux erzeugt. Weiterhin muß man bedenken, daß der Ulcuspatient Streßfaktoren ausgesetzt ist, die ihrerseits für die Entstehung der Ulcera verantwortlich sein könnten.

Daher mußte in der Ursachenforschung auf den Tierversuch zurückgegriffen werden.

Hierbei machten sich viele Untersucher (6, 26, 62, 64, 47) die Erkenntnis zunutze, daß Ulcera im Magen gehäuft bei gestreßten Tieren vorkommen. Dann verhinderten sie den duodenogastrischen Reflux und fanden verminderte Ulcusraten. Daraus folgerten sie, der Reflux sei die Ursache der Magenulcera. MEEROFF (47) beschrieb Streßulcera auch bei verhindertem Reflux. Daraus läßt sich erkennen, daß der Streß eine große Rolle für die Ulcusgenese spielt und Duodenalinhalt nicht die alleinige Ursache sein kann. Darum wurde in dieser Untersuchung der Streß auch bewußt ausgeschaltet.

Andere Untersucher (16, 39, 13, 12, 40, 58) führten den Reflux operativ herbei und fanden erhöhte Ulcusraten. Es wurden aber immer Patches verpflanzt oder Duodenalanteile umgelagert. Dies hatte zur Folge, daß durch die Schnittführung Läsionen in den zu untersuchenden Arealen gesetzt wurden. DAHM (11) fand nun in einer Studie über Anastomosengeschwüre diese,wenn ein Duodenalsegment umgelagert wurde,häufiger, als wenn der Reflux über den intakten Pylorus erzwungen wurde. Außerdem war durch die verschiedenen Operationsmethoden die Lokalisation der Anastomosenulcera verschieden. So traten Ulcera nur dann im Magen auf, wenn der Magen der Anastomose nachgeschaltet war. Dies zeigt, daß die durch die Schnittführung gesetzten Verletzungen einen großen Einfluß auf die Entstehung von Ulcera hat. Deshalb wurde in dieser Studie auch eine Operationsmethode verwendet, die keine Schnittführung mitten durch das zu untersuchende Gebiet erforderte.

Nachdem in dieser Studie zwei wichtige Faktoren, die für die Entstehung des Ulcus ventriculi im Tierexperiment eine wesentliche Rolle spielen, ausgeschaltet wurden, zeigte sich, daß der chronische Reflux alleine nicht nur keine Ulcera hervorruft, sondern auch keine entzündlichen Veränderungen der Magenschleimhaut entstehen läßt. An dieser Stelle erhebt sich die Frage, welchen Einfluß der duodenogastrische Reflux auf die Entstehung des Ulcus ventriculi hat.

Auch wenn der chronische Reflux alleine keine Magengeschwüre verursacht, so hat sich aber in den meisten Studien (6, 26, 62, 64, 47, 16, 39, 13, 12, 40, 58, 11) gezeigt, daß er einen Einfluß auf die Häufigkeit eines Ulcus am Magen hat. Vielleicht ist dieser Einfluß durch die in einigen Untersuchungen (25, 69, 17, 2, 48, 58, 71) beschriebenen Veränderungen des Ionenmilieus und der Ionenpermeabilität durch Duodenalinhalt bedingt. Dann müßte der duodenogastrische Reflux als ein Faktor, aber nicht als auslösendes Agens in der Genese des Magengeschwürs betrachtet werden. Man sollte hier nicht so weit wie einige Autoren (3, 60, 70), die keine Veränderungen durch den Reflux oder Duodenalinhalt im Magen fanden, gehen und dem Reflux jede pathogene Bedeutung absprechen.

Mit dieser Untersuchung hat sich gezeigt, daß der duodenogastrische Reflux nicht das hauptsächliche Agens der Ulcusgenese im Magen sein kann. Vielmehr sind andere Faktoren nötig, um entzündliche Veränderungen und Ulcera im Magen hervorzurufen.
Die Betrachtung der Literatur zeigt jedoch, daß man dem duodenogastralen Reflux eine Verstärkung dieser Faktoren zuschreiben muß.

Für den Zustand nach Magenresektion bedeutet dies, daß der duodenogastrische Reflux die Rezidivulcera nicht allein verursacht, sondern nur andere schleimhautschädigende Faktoren - die sehr wahrscheinlich operationsbedingt sind - verstärkt. Das bedeutet, die Verhinderung eines Refluxes durch Jejunumschlingeninterponate vermindert die Rate an Rezidivulcera, schaltet die eigentliche Ursache aber nicht aus.

Diese Untersuchung hat gezeigt, daß die bei den meisten Ärzten verbreitete Meinung, der duodenogastrische Reflux - oder auch nur der Gallereflux - verursache ein Ulcus ventriculi, in dieser Form nicht gültig sein kann.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Nach genauer Versuchsbeschreibung konnte gezeigt werden, daß im Gegensatz zu vielen anderen Untersuchungen der duodenogastrische Reflux keine entzündlichen Veränderungen oder Ulcera am Magen hervorruft, wenn der Magen keine Vorschädigung aufweist.

Weiterhin zeigten sich die Übereinstimmung mit anderen Untersuchern entzündliche Veränderungen im zum Blindsack verschlossenen Duodenum und in etwa der Hälfte der Fälle Ulcera in dem Teil des Jejunums, der als abführender Schenkel vom Magen verwendet wurde.

Die heute weit verbreitete Hypothese, der duodenogastrische Reflux allein sei für die Entstehung entzündlicher Veränderungen und Ulcera im Magen verantwortlich, wurde zumindest in diesem Modell widerlegt.

6. LITERATURVERZEICHNIS

(1) BEAUMONT, W.: Experiments and observations on the gastric juice and the physiologie of digestion, Seite 95, Plattsburgh 1833

(2) BEDI, B.S.,DEBAS, H.T., GILLESPIE,G., GILLESPIE, I.E.: Effect of bile salts on antral gastrin release, Gastroenterology 6o, 256-261,1971

(3) BELLOWSKY, H.: Does the duodenal content exert a harmful effect on gastric mucosa? Gastroenterology 98, 233-238,1962

(4) BERNDT,V.,GÖTZ,E., SCHÖNLEBEN, K., LANGHANS, P.: Das Stressulcus, derzeitiger Stand von Pathogenese, Klinik und Therapie, Prakt.Anästh. 13, 108-122, 1978

(5) BLACK, R.B., ROBERTS, G., RHODES, J.: The effect of healing on bile in gastric ulcer, GUT 12, 552-558, 1971

(6) BRAUN, S.A., SAMSON, R.H., NORTON, L., EISEMAN, B.: Bile reflux in experimental stress ulcer Surgery 73, 521-524, 1973

(7) BURGE, H.: Duodenal reflux and gastric surgery Brit.med.J. 836, 36o-361,1972

(8) BURGE, H.: Duodenogastric reflux and pyloric surgery, Brit.med.J. 846, 176-177, 1973

(9) BYRES, F.M., JORDAN, P.H.: Effect of bile upon gastric mucosa, Proc. exper. biol.110, 864-866,1962

(10) CAPPER, W.M., AIRTH, G.R., Kilby, J.O.: A test for pyloric regurgitation, Lancet 7464, 621-623, 1966

(11) DAHM, K., EICHFUSS, H.P., KNIPPER, A.: Das Anastomosengeschwür am operierten Magen, Langenbecks Arch.Chir.343, 133-151,1977

(12) DAHM, K., EICHFUSS, H.P., KNIPPER, A., MITSCHKE, H.: Duodenogastrischer Reflux und Anastomosengeschwür, Z.Gastroenterologie,15,9-20, 1977

(13) DAHM, K.: Experimentelle Untersuchungen zum duodenogastrischen Reflux. In: Der duodenogastrische Reflux und seine klinische Bedeutung, Herausgeber: Heinkel,K. und Gugler,R., 35-43, Acron-Verlag Berlin, 1978

(14) ROUX, P.P.E.: De la gastro-enterostomie, Rev.Gynec. 67, 22, 1897

(15) DAVIDSON, E.D., HERSH, T.: Bile reflux gastritis Am.J.Surgery 13o,514-518,1975

(16) DELANEY, J.P., BROADIE, T.A., ROBBINS, P.L.:
Pyloric reflux gastritis,
Surgery 77, 764-772, 1975

(17) DENBESTEN, L., HAMZA, K.N.:
Effect of bile on ionic permeability of canine gastric mucosa durig experimental shock,
Gastroenterology 62, 417-424, 1972

(18) DRAPANAS, T., BETHEA, M.:
Reflux gastritis following gastric surgery,
Ann.Surgery 179, 618-625, 1974

(19) EASTWOOD, G.L.: Effect of ph on bile salt injury to mouse gastric mucosa,
Gastroenterology 68, 1456-1465, 1975

(20) FERRIER, J.-P.: Reflux duodeno-gastrique, gastrite et ulcére,
Arch.Fr.Mal.Dig. 62, 289-292, 1973

(21) FIDDIAN-GREEN, R., BALL, P.A., RUSSEL, R.C.G., HOBSLEY, M.:
Pyloric reflux and gastritis in man,
Brit.J.Surg. 60, 321, 1973

(22) FIDDIAN-GREEN, R., RUSSEL, R.C.G., HOBSLEY, M.:
Pyloric reflux in duodenal ulceration and its relationship to smoking,
Brit.J.Surg. 60, 321, 1973

(23) FISHER, R.S., COHEN, S.:
Pyloric sphincter dysfunction in patients with gastric ulcer,
New England J. Med. 288, 273-276,1973

(24) GAISENBERG, v.U., ANTONIN, K., GÜTTEL, W.,HEINKEL, K.:
Gastritis und Gallereflux
In: Der duodenogastrische Reflux
und seine klinische Bedeutung.
Herausgeber: Heinkel,K. und
Gugler, R., 69-76,
Acron-Verlag Berlin, 1978

(25) GEERTRUYDEN,van J., COLARD, M., WISSOCQ, P., DEJARDIN, N., SPEHL,
Mode d'action de la bile sur la
secretion gastrique,
Soc.Belge Biol. 3o, 418-422, 1969

(26) HAMZA, K.N., DENBESTEN, L.:
Bile salts producing stress ulcer
during experimental shock,
Surgery 71, 161-167, 1972

(27) HEERDEN, van J.A., PHILLIPS, S.F., ADSON, M. a., MCILRATH, D.C.:
Postoperative reflux gastritis,
Am.J.Surg. 129, 82-88, 1975

(28) HEERDEN, van J.A., PRIESTLEY, J.T., FARROW, G.M., PHILLIPS, S.F.:
Postoperative alkine reflux gastritis,
Am.J.Surg. 118, 427-433, 1969

(29) WORMSLEY, K.G.: Aspect of duodeno-gastric reflux in man,
GUT 13, 243-250, 1972

(30) IVEY, K.J., DENBESTEN, L., CLIFTON, J.A.:
Effect of bile movement on ionic
movement across the human gastric mucosa
Gastroenterology 59, 683-690, 1970

(31) JAMES, W.B., ROBERTSON, D.A., SOUTHERLAND, G.R.:
Duodenogastric reflux and pyloric surgery,
Brit.med.J. 828, 699, 1972

(32) JANOWITZ, H.D.: Bile in the stomach,
Gastroenterology 57, 356-357, 1969

(33) JOHNSON, A.G., REYNOLD, K.W.:
Duodenogastric reflux and pyloric surgery,
Brit.med.J. 841, 667, 1972

(34) JOSEPH, W.L., RIVERA, R.A., O'KIEFFE, D.A., GEELHOED, G.W., MCCUNE, W.S.: Management of postoperative alkine reflux gastritis,
Ann.Surg. 177, 655-659, 1973

(35) KEITHLEY, M.R.B., ASQUITH, P., ALEXANDER-WILLIAMS, J.:
Postoperative duodenogastric reflux: A cause for gastritis and symptoms,
GUT 15, 336, 1974

(36) KEITHLEY, M.R.B., EDWARDS, J.A.C., ALEXANDER-WILLIAMS, J.:
The importance of an innovated and intact antrum and pyloric in preventing post-operative duodenogastric reflux and gastritis,
Brit.J.Surg. 62, 845-849, 1975

(37) KILBY, J.O.: Duodenogastric reflux and pyloric surgery,
Gastroenterology 58, 593-595, 1970

(38) KILBY, J.O.: Duodenogastric reflux and pyloric surgery, Brit.med.J. 820, 235, 1972

(39) KIRK, R.M.: Experimental gastric ulcer in the rat, Brit.J.Surg. 57, 521-524, 1970

(40) LAWSON, H.H.: Effect of duodenal contents on the gastric mucosa under experimental conditions Lancet **7331**, 469-472, 1964

(41) LAWSON, H.H.: Is the lesser curvature an area especially suspectible to injury by duodenal contents? Brit.J.Surg. 63, 589-591, 1976

(42) LAWSON, H.H.: The distribution and early morphology of the cronic gastric mucosal reaction, Brit.J.Surg. 63, 585-588, 1976

(43) LAWSON, H.H.: The reveribility of postgastrectomy alkine reflux gastritis by a Roux-en-y-Loop, Brit.J.Surg. 59, 13-15, 1972

(44) LUTZ, M.: Morphologische und morphometrische Untersuchungen am experimentellen Blindsack der Ratte, Dissertation Fachber.Humanmed.Ffm. 7.6.77

(45) MACKMAN,S., LEMMER, K.E., MORRISEY, I.F.: Postoperative reflux alkali gastritis and esophagitis, Am.J.Surg. 121, 694-697, 1971

(46) McLEAN, C.D.: Duodenogastric reflux and gastric surgery, Brit.med.J. 832, 113, 1972

(47) MEEROFF, I.C., PAULSEN, G., GUTH, P.H.: The role of bile reflux in the development of cold restraint gastric lesions, Am.J.Dig.Diss. 20, 365-369, 1975

(48) NAHRWOLD, D.L.: Bile as a gastric secretory stimulant, Surgery 71, 157-160, 1972

(49) OEHLERT, W.: Klinische Pathologie des Magen-Darm-Traktes, 59-66, Schattauer-Verlag Stuttgart-New-York, 1.Aufl. 1978

(50) PAPP, J.P.: Bile salts in health and disease, Mich.Med. 71, 865-869, 1972

(51) Du PLESSIS, D.J.: Pathogenesis of gastris ulceration, Lancet 7393, 975-978, 1965

(52) PYRTEK, L.J., BARTUS, S.A.: Reflux bile gastritis, Am.J.Surg. 125, 408-412, 1973

(53) REHS, H.U.: Ulcus ventriculi und duodenogastrischer Reflux,
In: Der duodenogastrische Reflux und seine klinische Bedeutung, Herausgeber: Heinkel, K. und Gugler, R., 77-86, Acron-Verlag Berlin, 1978

(54) RHODES, I., BERNADO, D.E., PHILLIPS, S.F., ROVELSTAD, R.A., HOFMANN, A.F.: Increased reflux of bile into stomach in gastric ulcer, GUT 9, 737, 1968

(55) RHODES, I., BERNADO, D.E., PHILLIPS, S.F., ROVELSTAD, R.A., HOFMANN, A.F.: Increased reflux of bile into the stomach in patients with gastric ulcer, Gastroenterology 57, 241-252, 1969

(56) RITCHIE, W.P.: Bile acid the barrier and reflux-related clinical disorders of the gastric mucosa, Surgery 82, 192-200, 1977

(57) RITCHIE, W.P., SHERBURN, E.W.: Acute gastritis mucosal ulcero-genesis is dependent on the concentration of bile acid, Surgery 80, 98-105, 1976

(58) ROBBINS, P.L., BROADIE, T.A., SOSIN, H., DELANEY, J.P.: Reflux gastritis, Am.J.Surg. 131, 23-29, 1976

(59) RUSSEL, R.C.G., FIDDIAN-GREEN, R.G., HASSAN, M.A., ROYSTON, C.M., HOBSLEY, M.: Brit.J.Surg. 59, 905, 1972

(60) SANDER, S., MYREN, I., HELSINGEN, N. jr.: The effect of bile reflux on gastric mucosa, Gastroenterologia 101, 3-12, 1964

(61) SCHREIBER, H.W., SCHUMPELICK, V.:
Pathogenese des Magen- und Zwölffingerdarmgeschwürs,
Langenbecks Arch.Chir. 345, 189-192, 1977

(62) SCHUMPELICK, V.: Der Einfluß der Galle auf das Streßulcus der Ratte,
Langenbecks Arch.Chir. 338, 265-274, 1975

(63) SCHUMPELICK, V.: Duodenogastrischer Reflux und Ösophagitis.
In: Reflus Therapie
von Blum, A.L. und Siewert, J.R.,124,
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New-York 1981

(64) SCHUMPELICK, V., GROSSNER, D.:
Über die Bedeutung der Galle für das Stressulcus der Ratte,
Langenbecks Arch.Chir.Suppl.Chir. Forum 220-223, 1976

(65) SCHUMPELICK, V., BEGEMANN, F., GROSSNER, D., LAUCHART, W., KESSLER, G.: Gastroduodenostomie und duodenogastraler Reflux,
Langenbecks Arch.Chir. 334, 179-188, 1977

(66) SCUDAMORE, H.H., ECKSTAM, E.E., FENCIL, W.J., JARAMILLO, C. A.:
Bile reflux gastritis: Medical and surgical therapy,
Am.J.Gastroenterology 6o, 9-22, 1973

(67) SCHIMILINSKY, H.: Die Einleitung der gesamten Duodenalsäfte in den Magen (innere Apotheke),
Zbl.Chir. 25, 416-418, 1918

(68) WERNER, B., LEPPIN, A., SEILER, I., MITSCHKE, H., SOEHENDA, N., FARTHMANN, E., REHNER, M., DAHM, K.:
Duodenaler Reflux und Gastritis im B-I-Magen,
Dtsch.med.Wschr. 100, 2385-2388, 1975

(69) WERTHER, I.L., JANOWITZ, H.D., DYCK, W.P., CHAPMAN, M.L., RUDICK, J.:
The effect of bile on electrolyt movement across canine gastric antral and fundal mucosa,
Gastroenterology 59, 691-697, 1970

(70) WICKBOM, G., BUSHKIN, F.L., LINARES, L., DRAGSTEDT, L.R.:
On the corrosive prosperities of and pancreatic juice on living tissue in dog,
Arch.Surg. 108, 680-684, 1974

(71) WICKBOM, G., FAITH, M., WOODWARD, E.R., DRAGSTEDT, L.R.:
J.Surg.Res. 14, 497-500, 1973

EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität zu Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

"DER EINFLUSS DES DUODENOGASTRISCHEN REFLUXES AUF DIE ENTSTEHUNG ENTZÜNDLICHER VERÄNDERUNGEN UND ULCERA IM MAGEN"

im Zentrum der Chirurgie, Abteilung für Allgemein- und Abdominalchirurgie unter Leitung von Herrn Professor Dr.med. I. Klempa ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.
Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, den 22.3.83

LEBENSLAUF

Am 3. Mai 1957 wurde ich als Sohn des Assessors Georg Schulze und seiner Ehefrau Helga Schulze in Frankfurt am Main geboren.

Im Herbst 1967 wechselte ich nach vier Grundschuljahren auf das Ziehen-Gymnasium in Frankfurt am Main. Dort legte ich am 22.5.1976 die Reifeprüfung ab.

Im Herbst 1976 nahm ich mein Medizinstudium an der Universität Frankfurt am Main auf.
Im Sommer 1978 bestand ich die ärztliche Vorprüfung, im Sommer 1979 den 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung und im August 1981 den 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung.

Mein praktisches Jahr absolvierte ich an dem Akademischen Lehrkrankenhaus Bad Homburg.

Am 18.10.1982 bestand ich den 3.Abschnitt der ärztlichen Prüfung und erhielt am 19.10.1982 die Approbation als Arzt.

Frankfurt am Main, den 22.3.83

A b s t r a c t

SCHULZE, RALPH:

DER EINFLUSS DES DUODENOGASTRISCHEN REFLUXES AUF DIE ENTSTEHUNG ENTZÜNDLICHER VERÄNDERUNGEN UND ULCERA IM MAGEN:

Bei 14 Wistarratten wurde operativ ein duodenogastrischer Reflux über den Pylorus herbeigeführt, indem das Duodenum distal der Papilla vateri zum Blindsack verschlossen und der verbleibende abführende Schenkel am Magen anastomosiert wurde. Die Anastomosen wurden in je sieben Fällen am Fundus oder am Antrum angelegt. Zehn der Versuchstiere wurden nach fünf Monaten und die restlichen nach 13 bis 15 Monaten untersucht. Nach der makroskopischen Beurteilung folgte Herstellung von Schnitten aus den Abschnitten Ösophagus, Fundus, Antrum, Duodenum - Blindsack und Jejunum. Zum Vergleich wurden zehn nicht operierte Wistarratten herangezogen.

Es zeigte sich, daß im Ösophagus, Fundus und Antrum keinerlei Veränderungen auftraten. Im Blindsack bestanden zum Teil entzündliche Veränderungen und im anastomosennahen Jejunum hatten sich in der Hälfte der Fälle Ulcera gebildet. Diese Veränderungen waren erwartungsgemäß und sind auf die Operation zurückzuführen. Zwischen den beiden Operationsmethoden ergab sich kein Unterschied.

In dieser Arbeit konnte die weit verbreitete Meinung, der duodenogastrische Reflux sei für die Entstehung entzündlicher Veränderungen und Ulcera im Magen verantwortlich, für den Fall widerlegt werden, wenn die Magenschleimhaut keiner zusätzlichen Belastung ausgesetzt ist.